

ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ГИПОТИРЕОЗУ

© В.В. Фадеев^{1*}, Т.Б. Моргунова¹, Г.А. Мельниченко², И.И. Дедов²¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гипотиреоз — одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Более 99% всех случаев гипотиреоза у взрослых приходится на первичный гипотиреоз. Наиболее часто гипотиреоз развивается вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита, а также после медицинских манипуляций (iatrogenic гипотиреоз) — послеоперационный или в исходе терапии радиоактивным йодом. В статье представлен проект клинических рекомендаций по диагностике, лечению гипотиреоза в разных группах пациентов, включая беременных женщин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипотиреоз; диагностика; заместительная терапия; левотироксин.

DRAFT OF THE CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPOTHYROIDISM© Valentin V. Fadeev^{1*}, Tatyana B. Morgunova¹, Galina A. Melnichenko², Ivan I. Dedov²¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hypothyroidism is one of the most common endocrine diseases. More than 99% of all cases of hypothyroidism in adults are due to primary hypothyroidism. Most often, hypothyroidism develops because of chronic autoimmune thyroiditis, as well as after medical manipulations (iatrogenic hypothyroidism) — postoperative or as a result of therapy with radioactive iodine. The article presents a draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hypothyroidism in different groups of patients, including pregnant women.

KEYWORDS: hypothyroidism; diagnosis; replacement therapy; levothyroxine.

1. ВВЕДЕНИЕ**1.1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.**

По патогенезу гипотиреоз может быть первичным (вследствие патологии самой щитовидной железы (ЩЖ)) или вторичным (вследствие дефицита тиреотропного гормона (ТТГ)). Более 99% всех случаев гипотиреоза у взрослых приходится на первичный приобретенный гипотиреоз. Наиболее часто гипотиреоз развивается вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ), а также после медицинских манипуляций (iatrogenic гипотиреоз) — послеоперационный или в исходе терапии ¹³¹I (табл. 1). После тиреоидэктомии гипотиреоз носит стойкий необратимый характер. При деструктивных тиреоидитах (послеродовый, подострый, «молчащий») может развиваться транзиторный гипотиреоз, который самолимитируется в процессе естественного течения заболевания [1, 2].

Хронический АИТ (тиреоидит Хашимото, лимфоцитарный тиреоидит) — хроническое воспалительное заболевание ЩЖ аутоиммунного генеза, при котором в результате прогрессирующей лимфоидной инфильтрации происходит постепенная деструкция паренхимы ЩЖ с возможным исходом в первичный гипотиреоз. На протяжении длительного времени, иногда на протяжении всей жизни, у пациентов сохраняется эутиреоз. В случае

постепенного прогрессирования процесса и усиления лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ и деструкции ее фолликулярного эпителия постепенно снижается синтез тиреоидных гормонов. В результате повышается уровень ТТГ, приводящий к гиперстимуляции ЩЖ. За счет этой гиперстимуляции на протяжении неопределенного времени может сохраняться продукция Т4 на нормальном уровне — фаза субклинического гипотиреоза. При дальнейшем разрушении ЩЖ число функционирующих тиреоцитов снижается ниже критического уровня, концентрация Т4 в крови также снижается (фаза явного гипотиреоза) [3].

При дефиците тиреоидных гормонов развиваются изменения всех без исключения органов и систем, что определяет полисистемность и многообразие его клинических проявлений. Основное изменение на клеточном уровне — снижение потребления клеткой кислорода, интенсивности окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Клетка испытывает дефицит энергии, в ней снижается синтез ферментов, подавляются процессы клеточного метаболизма.

У взрослых крайне редко встречается вторичный гипотиреоз, основными причинами которого являются опухоли гипоталамо-гипофизарной области, а также состояния после оперативного и лучевого воздействия на гипоталамо-гипофизарную область.



Таблица 1. Этиология гипотиреоза

Гипотиреоз	Основные заболевания
Первичный (заболевания ЩЖ)	Аутоиммунный тиреоидит Хирургическое удаление ЩЖ Терапия натрия йодидом [¹³¹ I] Гипотиреоз при подостром, послеродовом, «безболевым» тиреоидите Тяжелый йодный дефицит Аномалии развития ЩЖ (дисгенезия и эктопия)
Вторичный (гипоталамо-гипофизарная патология)	Крупные опухоли гипоталамо-гипофизарной области Травматическое или лучевое повреждение гипофиза Сосудистые нарушения Инфекционные, инфильтративные процессы Нарушение синтеза ТТГ и/или тиреолиберина

1.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГИПОТИРЕОЗА.

Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. По данным крупного популяционного исследования NHANES-III, распространенность первичного гипотиреоза составила 4,6% (0,3% — явный, 4,3% — субклинический). В среднем частота новых случаев спонтанного гипотиреоза составляет у женщин 3,5 случая на 1000 человек в год, а гипотиреоза в результате радикального лечения тиреотоксикоза — 0,6 случая на 1000 человек в год [1].

Распространенность АИТ оценить достаточно сложно, поскольку в эутиреоидной фазе он не имеет точных диагностических критериев. Распространенность носительства антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) составляет около 10% среди женщин и зависит от этнического состава популяции.

Вторичный гипотиреоз (ВгГ) — редкое заболевание, на его долю приходится не более 1% всех случаев гипотиреоза. ВгГ одинаково часто диагностируется как у мужчин, так и у женщин; его распространенность в популяции варьирует от 1:16 000 до 1:100 000 населения в зависимости от возраста и этиологии [4].

2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Поиск литературы.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронной базе данных. Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и РИНЦ. Глубина поиска составляла 30 лет.

Уровни рекомендаций.

Для оценки рекомендаций были использованы шкалы уровней достоверности доказательств (УДД) и уровней убедительности рекомендаций (УУР). Шкалы представлены в таблицах 2–4.

3. ГИПОТИРЕОЗ: КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ).

Первичный гипотиреоз по степени тяжести классифицируется на субклинический и манифестный (явный) (табл. 5) [1].

3.2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.

Клиническая картина гипотиреоза значительно варьирует в зависимости от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов, возраста пациента и наличия у него сопутствующих заболеваний. Чем быстрее развивается гипотиреоз, тем более явными проявлениями он сопровождается.

Выделяют основные проблемы, связанные с клинической диагностикой гипотиреоза:

- отсутствие специфичных симптомов;
- высокая распространенность симптомов, сходных с таковыми при гипотиреозе, но связанных с другими хроническими заболеваниями;
- отсутствие прямой зависимости между выраженностью симптомов и степенью дефицита тиреоидных гормонов.

Наиболее часто встречающиеся симптомы гипотиреоза: выраженная утомляемость, сонливость, сухость кожных покровов, выпадение волос, замедленная речь, отеки лица, пальцев рук и ног, запоры, снижение памяти, зябкость, охриплость голоса, подавленное настроение.

Нередко у пациентов доминируют симптомы со стороны какой-то одной системы, поэтому у пациентов диагностируются заболевания-«маски»:

«кардиологические»: диастолическая гипертензия, дислипидемия, гидроперикард;

«гастроэнтерологические»: хронические запоры, желчнокаменная болезнь, хронический гепатит («желтуха» в сочетании с повышением уровня трансаминаз);

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 4. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Таблица 5. Классификация гипотиреоза

Степень тяжести	Лабораторные изменения
Субклинический	ТТГ повышен, свТ4 в норме
Явный (манифестный)	ТТГ повышен, свТ4 снижен

«ревматологические»: полиартрит, полисиндром, прогрессирующий остеоартроз;

«дерматологические»: алопеция, онихолизис, гиперкератоз;

«психиатрические»: депрессия, деменция;

«гинекологические»: дисфункциональные маточные кровотечения, бесплодие [3].

3.3. ДИАГНОСТИКА.

Рекомендация 1. Рекомендуется использовать диагностические признаки, сочетание которых позволяет установить АИТ как причину гипотиреоза: первичный гипотиреоз (явный или стойкий субклинический); наличие антител к ткани ЩЖ и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендация 2. Рекомендуется проводить скрининг на ВТГ всем пациентам с личным или семейным анамнезом гипоталамо-гипофизарных нарушений и недостаточностей, среднетяжелой или тяжелой травмы головы, инсульта, краниального облучения, гемохроматоза, особенно при наличии симптомов гипотиреоза [5–8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

3.3.1. Жалобы и анамнез.

Наиболее часто встречающиеся симптомы гипотиреоза: выраженная утомляемость, сонливость, сухость кожных покровов, выпадение волос, замедленная речь, отечность лица, пальцев рук и ног, запоры, снижение памяти, зябкость, охриплость голоса, подавленное настроение.

3.3.2. Физикальное обследование.

При физикальном осмотре у пациентов с выраженным и длительным дефицитом тиреоидных гормонов могут быть характерные внешние проявления: отмечается общая и периорбитальная отечность, одутловатое лицо бледно-желтушного оттенка, скудная мимика.

3.3.3. Лабораторные диагностические исследования.

Рекомендация 3. Не рекомендуется определение содержания антител к ткани ЩЖ в крови в динамике с целью оценки развития и прогрессирования АИТ [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. При отсутствии хотя бы одного из перечисленных критериев диагноз АИТ носит вероятностный характер, поскольку само повышение уровня АТ-ТПО или выявленная по данным ультразвукового исследования (УЗИ) гипэхогенность ткани ЩЖ еще не свидетельствуют об АИТ и не позволяют точно установить этот диагноз. «Классические» антитела — АТ-ТГ и АТ-ТПО выявляются у 80–90% больных АИТ. Носительство антител к ткани ЩЖ при эутиреозе требует только контроля уровня ТТГ в динамике [3].

Рекомендация 4. Для исключения гипотиреоза рекомендуется исследовать функцию ЩЖ (исследование уровня ТТГ в крови и уровня свободного тироксина сыворотки крови (свТ4)) на этапе планирования беременности женщинам, у которых ранее были выявлены повышение уровня антител к ЩЖ и/или ультразвуковые признаки АИТ. У этих женщин рекомендуется контролировать уровень ТТГ в каждом триместре беременности [9, 10].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Рекомендация 5. При впервые выявленном повышении уровня ТТГ и нормальном свТ4 рекомендуется провести повторное исследование уровней ТТГ, свТ4 через 2–3 мес, а также определение содержания АТ-ТПО [1, 3, 11–14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Диагноз явного (манифестного) гипотиреоза устанавливается при повышении уровня ТТГ и снижении свТ4 ниже референсного интервала; диагноз субклинического гипотиреоза — при повышении уровня ТТГ и уровне свТ4 в пределах референсного интервала (рис. 1). Для подтверждения наличия у пациента

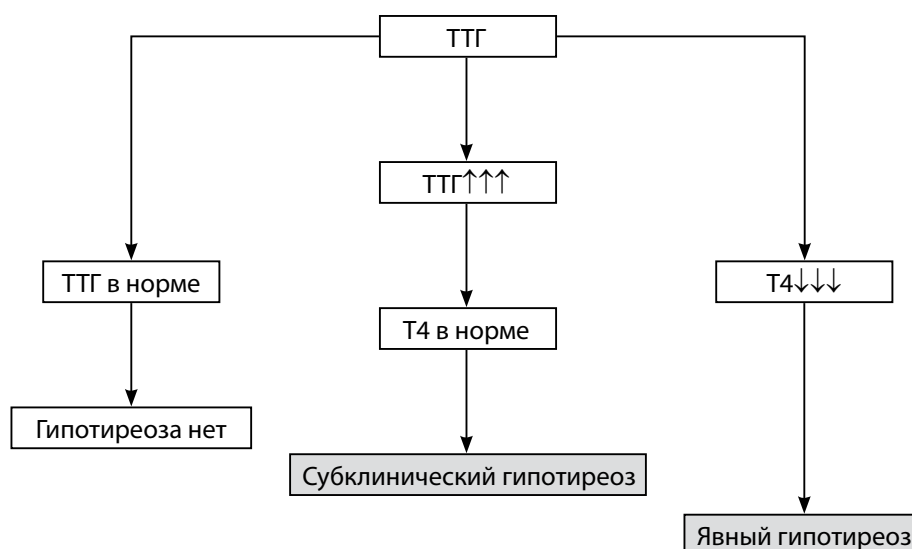


Рисунок 1. Лабораторная диагностика гипотиреоза.

стойкого субклинического гипотиреоза требуется повторное определение уровней ТТГ и свТ4 через 2–3 мес, поскольку в ряде случаев повышение ТТГ может быть транзиторным и вызвано рядом причин: перенесенной тяжелой нетиреоидной патологией, подострым, послеродовым или «молчащим» тиреоидитом, приемом лекарственных препаратов (в т.ч. амиодарона**, лития карбоната), феноменом макроТТГ. У большинства пациентов СГ характеризуется небольшим повышением уровня ТТГ — менее 10 мЕд/л. Доля пациентов с СГ и уровнем ТТГ >10 мЕд/л составляет около 10%. При уровне ТТГ <10 мЕд/л эутиреоз спонтанно восстанавливается в 20–50% случаев.

Рекомендация 6. Диагноз ВтГ рекомендуется устанавливать на основании снижения уровня свТ4 в сыворотке крови ниже референсного диапазона в сочетании с неадекватно низким/низконормальным уровнем ТТГ при двукратном исследовании [15, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Рекомендация 7. У взрослых, наблюдающихся по поводу гипоталамо-гипофизарных заболеваний, для диагностики ВтГ уровни свТ4 и ТТГ рекомендуется исследовать ежегодно [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. У взрослых, за крайне редким исключением, встречается приобретенный ВтГ, основными причинами которого являются опухоли гипоталамо-гипофизарной области, а также состояния после оперативного и лучевого воздействия на гипоталамо-гипофизарную область. Так, более чем в 50% случаев причиной приобретенного ВтГ являются гормонально-активные и неактивные макроаденомы гипофиза [17]. После лучевой терапии опухолей головного мозга ВтГ развивается в 65% случаев, причем произойти это может спустя годы после проведенного лечения [18, 19]. Недостаточность тропных гормонов, как правило, развивается после лучевого воздействия на аденогипофиз в суммарной дозе 20 Гр и более. Другой причиной развития ВтГ у взрослых может быть тяжелая травма головного мозга: распространенность гипотиреоза у таких пациентов составляет, по данным разных авторов, от 5 до 29%, что определяется тяжестью травмы, а также временем, прошедшим с ее момента [20, 21].

На сегодняшний день в основе диагностики ВтГ лежит одновременное определение концентрации свТ4 и ТТГ. Классическим лабораторным критерием диагностики ВтГ является сочетание низкой концентрации ТТГ и низкой концентрации свТ4 в сыворотке крови [15, 16]. Однако при ВтГ концентрация ТТГ может быть как низкой, так и нормальной и даже слегка повышенной; в этом случае определяемый ТТГ не обладает биологической активностью. Для диагностики ВтГ предпочтительно исследование уровня свТ4, определение концентрации в крови общего Т4 нецелесообразно, так как зависит от концентрации ТСГ. При снижении (с возрастом, при назначении препаратов андрогенов) или увеличении (во время беременности, при приеме эстрогенов, оральных контрацептивов) уровня ТСГ будет меняться и концентрация общего Т4 соответственно [4].

В настоящее время стимуляционный тест с тиреотропин-рилизинг-гормоном для диагностики ВтГ практически

не используется, поскольку рутинные лабораторные методы позволяют достаточно точно определить уровни ТТГ и свТ4, необходимость проведения стимуляционного теста с тиреотропин-рилизинг-гормоном ограничивается только отдельными клиническими ситуациями, требующими дополнительного метода для подтверждения диагноза ВтГ.

3.3.4. Инструментальные диагностические исследования

Рекомендация 8. Проведение УЗИ ЩЖ целесообразно при пальпируемых узловых образованиях и/или при пальпируемом увеличении ЩЖ для подтверждения или опровержения наличия у пациента увеличения ЩЖ и/или узлового зоба [22].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Ультразвуковые изменения, характерные для АИТ, могут появляться раньше, чем выявляется в крови повышение уровня антител (АТ) к ткани ЩЖ. Проведение УЗИ ЩЖ целесообразно при пальпируемых узловых образованиях и/или при пальпируемом увеличении ЩЖ. Пункционная биопсия ЩЖ для подтверждения диагноза АИТ не показана. Она преимущественно проводится в рамках диагностического поиска при узловом зобе.

3.3.5. Иные диагностические исследования.

Не требуются.

3.4. ЛЕЧЕНИЕ.

3.4.1. Консервативное лечение.

3.4.1.1. Заместительная терапия первичного гипотиреоза у взрослых.

Рекомендация 9. Всем пациентам с установленным диагнозом явный гипотиреоз рекомендуется заместительная терапия. Препаратом выбора для заместительной терапии является левотироксин натрия** [23–25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Рекомендация 10. Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза рекомендуется считать достижение и поддержание нормального уровня ТТГ и тиреоидных гормонов в крови [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендация 11. Препарат левотироксина натрия** рекомендуется принимать в утренние часы, натощак, не менее чем за 30–40 минут, оптимально за 60 минут до еды [26–28].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Левотироксин натрия** является препаратом выбора заместительной терапии гипотиреоза в силу его эффективности, длительного опыта применения, высокой биодоступности, благоприятного профиля нежелательных явлений, простоты приема.

Т4 является основным гормоном, секретируемым ЩЖ. В периферических тканях Т4 дейодируется с образованием Т3, посредством которого и реализуются эффекты тиреоидных гормонов. Желудочно-кишечная абсорбция левотироксина натрия** в таблетках находится

в диапазоне 70–80% у здоровых взрослых при приеме натошак [26]. Длительный (приблизительно 7 дней) период полувыведения позволяет принимать препарат один раз в день и обеспечивает поддержание стабильного уровня как Т4, так и Т3 в крови [27]. При приеме препарата левотироксина натрия** натошак пик уровней Т4 и свТ4 в крови достигается через 4 ч. Уровни Т4 и ТТГ стабилизируются через 6 нед после начала терапии или изменения дозы [29]. На фоне монотерапии левотироксином натрия** при нормальных уровнях ТТГ и Т3 сыворотки отмечается повышение уровня Т4 [29, 30]. Соответственно, нормальные уровни Т4 и ТТГ сыворотки сопровождаются более низкими значениями Т3, чем у здоровых людей, иногда даже ниже референсного диапазона [31]. Целью заместительной терапии левотироксином натрия** при первичном гипотиреозе служит достижение и поддержание состояния эутиреоза, что определяется нормальными значениями ТТГ и Т4 в сыворотке крови [1, 3]. Состояние эутиреоза определяется как нормализация показателей действия гормонов ЩЖ и отсутствие или регресс симптомов и клинических признаков, связанных с гипотиреозом.

Рекомендация 12. При необходимости приема в утренние часы препаратов, которые могут повлиять на всасывание левотироксина натрия** (препаратов, в состав которых входят кальция карбонат, железа сульфат), рекомендуется соблюдать интервал около 4 ч [29, 32, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Наиболее часто врачи сталкиваются с назначением препаратов, содержащих кальция карбонат, железа сульфат и алюминия гидроксид, которые могут существенно воздействовать на динамику уровня ТТГ. В одной из работ при одновременном приеме препарата, в состав которого входил железа сульфат в дозе 300 мг, и левотироксина натрия** через 12 нед было отмечено повышение уровня ТТГ с 1,6 до 5,5 мЕд/л. При соблюдении минимального рекомендуемого интервала, составляющего 4 ч, выраженной динамики не наблюдается. Сходные результаты были получены и при изучении влияния одновременного приема препаратов, содержащих кальция карбонат, и левотироксина натрия**: в данную работу были включены пациенты с компенсированным гипотиреозом, и им был назначен препарат, в состав которого входил кальция карбонат в дозе 1200 мг, утром, одновременно с левотироксином натрия**. При добавлении препарата, содержащего кальция карбонат, отмечалось значимое повышение уровня ТТГ. После его отмены уровень ТТГ восстанавливался до исходного. Причем у 20% пациентов уровень ТТГ поднялся выше верхней границы референсного диапазона. У взрослых прием препаратов, содержащих кальция карбонат, кальция ацетат, снижает абсорбцию левотироксина натрия** на 20% [32].

Рекомендация 13. Препараты левотироксина натрия** отличаются по биодоступности, и при смене препарата рекомендуется дополнительный контроль уровня ТТГ [34, 35].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. На фармацевтическом рынке доступны препараты левотироксина натрия** разных производителей. Препараты левотироксина натрия** имеют узкий терапевтический диапазон и при этом недостаточно биоэквивалентны, что во многом связано с различной технологией их изготовления и, соответственно, разной биодоступностью. Также при изменении технологии производства препарата новый и старый продукты могут оказаться не биоэквивалентны. Узкий терапевтический диапазон левотироксина натрия** требует тщательного подбора его дозы, поскольку она может варьировать в зависимости от этиологии гипотиреоза, массы тела пациента, наличия сопутствующих заболеваний и приема других лекарственных препаратов. Передозировка левотироксина натрия** с развитием медикаментозного тиреотоксикоза является фактором риска фибрилляции предсердий [36] и остеопороза у женщин постменопаузального возраста [37]. Недостаточность дозы левотироксина натрия** сопровождается симптомами и проявлениями гипотиреоза.

Рекомендация 14. Терапию левотироксином натрия** рекомендуется начинать с полной или неполной заместительной дозы с постепенным ее повышением до достижения целевого уровня ТТГ [38].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Принципы начала заместительной терапии базируются преимущественно на опыте многих поколений врачей. Исследования, посвященные изучению этого вопроса, были в основном ретроспективными, проспективные работы практически не проводились. Общепринятым считается назначение сразу полной заместительной дозы (рассчитанной на массу тела) пациентам молодого и среднего возраста, в то время как пациентам старшего возраста и пациентам с сопутствующей кардиальной патологией рекомендуется начало с небольших доз, с последующим повышением под контролем ТТГ.

Когда речь идет о гипотиреозе, закономерно развивающемся после оперативного удаления ЩЖ, т.е. в ситуации, когда у пациента еще вчера был эутиреоз (а тем более тиреотоксикоз), полная заместительная доза левотироксина натрия** должна быть назначена сразу после операции. Сходная ситуация и в случае отмены супрессивной терапии с целью проведения скintiграфии у пациентов, леченых по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ, когда гипотиреоз сохраняется достаточно непродолжительное время и полная доза левотироксина натрия** может быть назначена сразу же после проведения обследования.

Рекомендация 15. Пациентам пожилого возраста терапию левотироксином натрия** рекомендуется начинать с небольших доз с постепенным повышением под контролем уровня ТТГ. Нормальный уровень ТТГ у пожилых пациентов несколько выше, чем у лиц моложе 65 лет, т.е. в качестве целевого может быть выбран более высокий уровень ТТГ [1, 3, 39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. В принципе пациентам старшего возраста (старше 65–70 лет) без установленных

сердечно-сосудистых заболеваний или без значимых факторов сердечно-сосудистого риска терапия левотироксином натрия** может быть начата с полной заместительной дозы [38]. Однако большинство экспертов придерживаются концепции начала с небольшой дозы с постепенным повышением. Как правило, полная заместительная доза левотироксина натрия**, на которой достигается нормализация уровня ТТГ, у пациентов старшего возраста меньше, чем у молодых, что связано со снижением массы безжировой ткани [39]. Титрация дозы у пациентов этой возрастной группы особенно важна, поскольку развитие тиреотоксикоза у них сопряжено с большим риском нарушений сердечного ритма и переломов. В популяции людей пожилого возраста без патологии ЩЖ 97,5 перцентиль ТТГ составляет 7,5 мЕд/л. И, соответственно, можно рассматривать в качестве целевого уровень ТТГ 4–6 мЕд/л для пациентов старше 70–80 лет. Хотя рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению этого вопроса, не проводилось.

Рекомендация 16. При назначении препаратов, влияющих на метаболизм или синтез транспортных белков, рекомендуется дополнительное исследование уровня ТТГ. К таким препаратам относятся: андрогены, эстрогены, феноталбитал**, фенитоин**, карбамазепин**, рифампицин**, сертралин** [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Среди препаратов, которые повышают уровень тироксин-связывающего глобулина (ТСГ): эстрогены, тамоксифен**. Препараты, снижающие уровень ТСГ: андрогены, большие дозы глюкокортикостероидов. Прием этих препаратов может привести к повышению или снижению потребности в левотироксине натрия** соответственно. Следует отметить, что при использовании трансдермальных форм эстрогенов и андрогенов не отмечено значимого влияния на уровень ТТГ, поскольку при их применении нет первого прохождения препарата через печень.

Рекомендация 17. Заместительная терапия левотироксином натрия** рекомендуется при повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 4–10 мЕд/л; у лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительную терапию левотироксином натрия** рекомендуется проводить при хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне приема препарата [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

3.4.1.2. Заместительная терапия первичного гипотиреоза во время беременности.

Рекомендация 18. При явном гипотиреозе во время беременности рекомендуется заместительная терапия препаратами левотироксина натрия** [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. По данным многочисленных ретроспективных исследований и исследований случай-контроль манифестный гипотиреоз во время беременности сопряжен с неблагоприятными эффектами как для матери, так и для плода [40]. В одном из недавно опубликованных ретроспективных исследований с участием более 1000 беременных, получающих заместительную терапию левотироксином натрия**, было показано, что риск преждевременного прерывания беременности возрастает пропорционально повышению уровня ТТГ, при этом риск не выше при нормализации ТТГ [40]. Несмотря на то что рандомизированных клинических исследований с участием беременных с явным гипотиреозом не проводилось, поскольку они не могут быть проведены с этических позиций, но имеющиеся данные однозначно свидетельствуют о необходимости назначения заместительной терапии женщинам с явным гипотиреозом во время беременности. При гипотиреозе, диагностированном во время беременности, сразу необходимо назначить полную заместительную дозу левотироксина натрия** (рис. 2).



Рисунок 2. Диагностика и лечение гипотиреоза во время беременности.

Рекомендация 19. У беременных с явным и субклиническим гипотиреозом (получающих или не получающих заместительную терапию), а также у женщин, относящихся к группе риска по развитию гипотиреоза (носительницы антител к ЩЖ, после гемитиреоидэктомии или получавшие в прошлом натрия йодид (^{131}I)), уровень ТТГ рекомендуется определять примерно каждые 4 нед до середины беременности и еще как минимум один раз около 30-й недели [41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Рекомендация 20. Женщинам с гипотиреозом, получающим левотироксин натрия**, при наступлении беременности необходимо увеличить дозу препарата на 20–30% [41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Рекомендация 21. После родов дозу левотироксина натрия** рекомендуется уменьшить до той, которая принималась до наступления беременности. Контрольное определение концентрации ТТГ рекомендуется провести примерно через 6 нед после родов [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. При гипотиреозе, выявленном во время беременности, женщине сразу назначается заместительная доза левотироксина натрия**, без ее постепенного увеличения. У женщины с гипотиреозом, выявленным во время беременности, может быть сложно ориентироваться на уровень ТТГ, поскольку изначально высокий ТТГ будет снижаться постепенно. Целью заместительной терапии во время беременности будет поддержание низконормального ТТГ и высоконормального уровня свТ4. Для адекватной оценки уровня свТ4 препарат левотироксина натрия** перед сдачей анализа не принимается.

Если женщина с гипотиреозом получала до беременности левотироксин натрия**, то потребность возрастает примерно к 4–6-й неделям беременности. Поэтому сразу с наступлением беременности целесообразно увеличить дозу левотироксина натрия** на 20–30% [41, 42]. Доза, на которую необходимо увеличить левотироксин натрия**, зависит от этиологии гипотиреоза. При гипотиреозе, развившемся в исходе тиреоидэктомии или терапии натрия йодидом [^{131}I], потребуются большее увеличение дозы левотироксина натрия**, чем при гипотиреозе в исходе АИТ.

После родов потребность в левотироксине натрия** сразу снижается, поэтому рекомендуется уменьшить дозу до исходной (до беременности) с последующим контролем ТТГ через 6 нед. Однако у пациенток с АИТ в дальнейшем возможно увеличение потребности в левотироксине натрия** в сравнении с исходной, до беременности, что связано с прогрессированием аутоиммунного процесса после родов [43].

Рекомендация 22. При субклиническом гипотиреозе во время беременности терапия левотироксином натрия** рекомендуется: женщинам с АТ-ТПО(+) и ТТГ >4 мЕд/л и <10 мЕд/л [44].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Рекомендация 23. При субклиническом гипотиреозе во время беременности терапия левотироксином натрия** может быть рекомендована: женщинам с АТ-ТПО(+) и ТТГ $>2,5$ и <4 мЕд/л, женщинам при отсутствии АТ-ТПО, но с содержанием ТТГ $>4,0$ и <10 мЕд/л [44, 45].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

3.4.1.3. Заместительная терапия вторичного гипотиреоза у взрослых.

Рекомендация 24. При ВГГ рекомендуется назначение заместительной терапии левотироксином натрия** [15, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Рекомендация 25. У взрослых доза левотироксина натрия** при ВГГ зависит от возраста: рекомендуется доза 1,21–1,6 мкг/кг/сут для пациентов моложе 60 лет; 1,0–1,2 мкг/кг/сут для пациентов старше 60 лет, или для более молодых пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [15, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендация 26. У пациентов с ВГГ адекватность заместительной терапии рекомендуется оценивать спустя 6–8 нед после начала лечения по уровню свТ4, при условии забора крови до приема ежедневной дозы левотироксина натрия** или спустя как минимум 4 ч после приема препарата. Целевым рекомендуется считать уровень свТ4 выше медианы референсного диапазона [15, 16, 46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендация 27. У пациентов с ВГГ начинать заместительную терапию левотироксином натрия** рекомендуется только после исключения надпочечниковой недостаточности. Если сопутствующая вторичная надпочечниковая недостаточность не исключена, заместительную терапию гипотиреоза рекомендуется начинать только после назначения глюкокортикостероидов во избежание развития адреналового криза [48].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Рекомендация 28. Критерием передозировки левотироксина натрия** рекомендуется считать повышение уровня свТ4 выше или до верхней границы референсного диапазона (при условии забора крови до приема препарата), в сочетании с клиническими проявлениями тиреотоксикоза или высоким уровнем свТ3. Признаком недостаточной дозы левотироксина натрия** рекомендуется считать погранично низкий или сниженный уровень свТ4, особенно в сочетании с повышением уровня ТТГ >1 мЕд/л и наличием симптомов гипотиреоза [49, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Для лечения ВГГ используется монотерапия левотироксином натрия**. Коррекция дозы осуществляется под контролем содержания свТ4 в сыворотке крови. Молодые пациенты с ВГГ нуждаются в назначении больших доз препарата, чем пожилые. У большинства взрослых пациентов с ВГГ суточная доза составляет 1,2–1,6 мкг/кг/сут [15, 16]. У пожилых пациентов, у пациентов с длительно существующим гипотиреозом

и находящихся в группе риска по развитию сердечно-сосудистых событий, лечение левотироксином натрия** должно начинаться с меньших доз с постепенным увеличением в течение последующих недель или месяцев до достижения дозы 1,0–1,2 мкг/кг/сут [46]. Если сопутствующая вторичная надпочечниковая недостаточность не исключена, заместительную терапию гипотиреоза рекомендуется начинать только после назначения глюкокортикостероидов во избежание развития адреналового криза [49].

При ВГТ целью лечения служит поддержание концентрации свТ4 в верхней половине референсного диапазона. Забор крови должен проводиться до приема левотироксина натрия** или как минимум спустя 4 ч после приема препарата [50]. Целевой показатель концентрации свТ4 может быть ниже для пожилых пациентов и пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Эти рекомендации не подкрепляются какими-либо данными проспективных исследований; они основаны в основном на небольших ретроспективных работах.

В ряде случаев пациентам требуется коррекция дозы левотироксина натрия**. При назначении заме-

стительной терапии эстрогенами, как правило, требуется увеличение дозы левотироксина натрия**, поскольку возрастает содержание ТТГ. При назначении заместительной терапии гормонами роста (ГР) может впервые обнаружиться ВГТ либо потребоваться увеличение дозы левотироксина натрия** [48]. Предполагается, что ГР может ингибировать периферическое превращение Т4 в Т3, а также оказывать ингибирующее действие на высвобождение ТТГ.

3.4.2. Хирургическое лечение.

Хирургических методов лечения данного заболевания не разработано.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Национальное руководство. Эндокринология / Под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: «Геотар-Медиа»; 2016. — С. 604-616, 635-645. [Nacional'noe rukovodstvo. Jendokrinologija. Ed. Dedov II, Melnichenko GA. Moscow: «Geotar-Media»; 2016: 604-616, 635-645. (In Russ.).]
2. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология — М.: Издательство «Бином»; 2011. — С. 304-364. [Gardner D, Shobek D. Bazychnaja i klinicheskaja jendokrinologija. Moscow: Izdatel'stvo «Binom»; 2011. P. 304-364. (In Russ.).]
3. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз (руководство для врачей). — М.: РКИ Соверо пресс; 2002. — С. 58-112. [Fadееv VV, Mel'nichenko GA. Gipotireoz (rukovodstvo dlja vrachej). Moscow: RKI Sovero press; 2002. P. 58-112. (In Russ.).]
4. Кияня Т.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Вторичный гипотиреоз у взрослых: диагностика и лечение // Клиническая и экспериментальная тиреология. — 2019. — Т. 15. — №2 — С. 64-72. [Kienia TA, Morgunova TB, Fadeev VV. Secondary hypothyroidism in adults: diagnosis and treatment. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(2):64-72. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/ket10303>]
5. Meyerovitch J. Serum Thyrotropin Measurements in the Community. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1533-1538. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.14.1533>
6. Neumann S, Raaka BM, Gershengorn MC. Constitutively Active Thyrotropin and Thyrotropin-Releasing Hormone Receptors and Their Inverse Agonists. *Methods in Enzymology*. 2010;485:147-160. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381296-4.00009-9>
7. Barbesino G, Sluss PM, Caturegli P. Central Hypothyroidism in a Patient with Pituitary Autoimmunity: Evidence for TSH-Independent Thyroid Hormone Synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):345-350. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1591>
8. Persani L. Central Hypothyroidism: Pathogenic, Diagnostic, and Therapeutic Challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3068-3078. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1616>
9. Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2587-2591. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1603>
10. Glinioer D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(1):197-204. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.1.8027226>
11. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in Thyroid Function Tests in Patients with Stable Untreated Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 2008;18(3):303-308. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0241>
12. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T 4 and T 3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1068-1072.
13. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The Natural History of Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1962-1969. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3047>
14. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical Thyroid Disease. *JAMA*. 2004;291(2):228-238. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.228>
15. Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1500001>
16. Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. *Endocr Connect*. 2019;8(2):R44-R54. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0515>
17. Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary*. 2015;18(1):169-175. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0559-8>
18. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-Pituitary Dysfunction after Radiation for Brain Tumors. *N Engl J Med*. 1993;328(2):87-94. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199301143280203>
19. Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, et al. Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am J Med*. 1986;81(3):457-462. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90299-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90299-8)
20. Fernandez-Rodriguez E, Bernabeu I, Castro AI, Casanueva FF. Hypopituitarism After Traumatic Brain Injury. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(1):151-159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.012>
21. Krewer C, Schneider M, Schneider HJ, et al. Neuroendocrine Disturbances One to Five or More Years after Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data from the German Database on Hypopituitarism. *J Neurotrauma*. 2016;33(16):1544-1553. doi: <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4109>
22. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Thyroid Ultrasound Versus Antithyroid Peroxidase Antibody Determination: A Cohort Study of Four Hundred Fifty-One Subjects. *Thyroid*. 2002;12(8):725-731. doi: <https://doi.org/10.1089/105072502760258712>
23. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012;122(9):3035-3043. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI60047>
24. Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-Life Changes in Patients with Thyroid Cancer After Withdrawal of Thyroid Hormone Therapy. *Thyroid*. 1997;7(4):613-619. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1997.7.613>
25. Mandel SJ. Levothyroxine Therapy in Patients with Thyroid Disease. *Ann Intern Med*. 1993;119(6):492-502. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-6-199309150-00009>
26. Benvenega S, Bartolone L, Squadrito S, et al. Delayed Intestinal Absorption of Levothyroxine. *Thyroid*. 1995;5(4):249-253. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1995.5.249>

27. Perez CL, Araki FS, Graf H, de Carvalho GA. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast. *Thyroid*. 2013;23(7):779-784. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0435>
28. Wenzel KW, Kirschsieder HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism*. 1977;26(1):1-8. doi: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(77\)90121-4](https://doi.org/10.1016/0026-0495(77)90121-4)
29. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA*. 2000;283(21):2822-2825. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.283.21.2822>
30. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(2):245-264. doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70186-9](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70186-9)
31. Woeber KA. Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(2):106-109. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03343972>
32. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of Levothyroxine When Coadministered with Various Calcium Formulations. *Thyroid*. 2011;21(5):483-486. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0296>
33. Campbell NRC. Ferrous Sulfate Reduces Thyroxine Efficacy in Patients with Hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1992;117(12):1010-1013. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-12-1010>
34. Mayor GH, Orlando T, Kurtz NM. Limitations of Levothyroxine Bioequivalence Evaluation: Analysis of An Attempted Study. *Am J Ther*. 1995;2(6):417-432.
35. Eisenberg M, Distefano JJ. TSH-Based Protocol, Tablet Instability, and Absorption Effects on L-T4 Bioequivalence. *Thyroid*. 2009;19(2):103-110. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0148>
36. Biondi B. Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction on the Heart. *Ann Intern Med*. 2002;137(11):904-914. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00011>
37. Paul TL. Long-term L-Thyroxine Therapy Is Associated With Decreased Hip Bone Density in Premenopausal Women. *JAMA J Am Med Assoc*. 1988;259(21):3137. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1988.03720210027023>
38. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, et al. The Starting Dose of Levothyroxine in Primary Hypothyroidism Treatment. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1714-1720. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.15.1714>
39. He Q, Heo M, Heshka S, et al. Total body potassium differs by sex and race across the adult age span. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(1):72-77. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.1.72>
40. Taylor PN, Minassian C, Rehman A, et al. TSH Levels and Risk of Miscarriage in Women on Long-Term Levothyroxine: A Community-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3895-3902. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1954>
41. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, et al. Timing and Magnitude of Increases in Levothyroxine Requirements during Pregnancy in Women with Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2004;351(3):241-249. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040079>
42. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid Hormone Early Adjustment in Pregnancy (The THERAPY) Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3234-3241. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0013>
43. Galofré JC, Haber RS, Mitchell AA, et al. Increased Postpartum Thyroxine Replacement in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2010;20(8):901-908. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0391>
44. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, et al. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):253-265. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0548>
45. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):926-935. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01850>
46. Slawik M, Klawitter B, Meiser E, et al. Thyroid Hormone Replacement for Central Hypothyroidism: A Randomized Controlled Trial Comparing Two Doses of Thyroxine (T4) with a Combination of T4 and Triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4115-4122. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0297>
47. Koulouri O, Auldin MA, Agarwal R, et al. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk of under-replacement with levothyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):744-749. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.03984.x>
48. Agha A, Walker D, Perry L, et al. Unmasking of central hypothyroidism following growth hormone replacement in adult hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(1):72-77. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02688.x>
49. Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(5):225-237. doi: <https://doi.org/10.1159/000491388>
50. Léger J, Olivier A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(2):80-103. doi: <https://doi.org/10.1159/000358198>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Фадеев Валентин Викторович**, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [Valentin V. Fadeev, MD, PhD, Professor]; кафедра эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

Моргунова Татьяна Борисовна, к.м.н. [Tatyana B. Morgunova, MD, PhD], ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1500-1586>; eLibrary SPIN: 3705-8599; e-mail: tanmorgun@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; Researcher ID: D-3729-2014; Scopus Author ID: 7101843976; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ

Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2021. — Т. 17. — №1. — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12702>
Рукопись получена: 25.03.2021. Одобрена к публикации: 16.06.2021.

TO CITE THIS ARTICLE

Fadeev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Draft of the clinical recommendations for diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2021;17(1):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12702>
Received: 25.03.2021. Accepted: 16.06.2021.